

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de Septiembre de 2001 (20.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 01/68594 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 315/02, C07D 401/12

(74) Mandatario: CARPINTERO LOPEZ, Francisco; Her-
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00088

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Marzo de 2001 (08.03.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200000595 13 de Marzo de 2000 (13.03.2000) ES

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
ESTEVE QUIMICA, S.A. [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*):
BERENGUER MAIMO, Ramón [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).
CAMPON PARDO, Julio [ES/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).
COPPI, Laura [IT/ES]; Avenida Mare de Deu de Montserrat, 12, E-08024 Barcelona (ES).

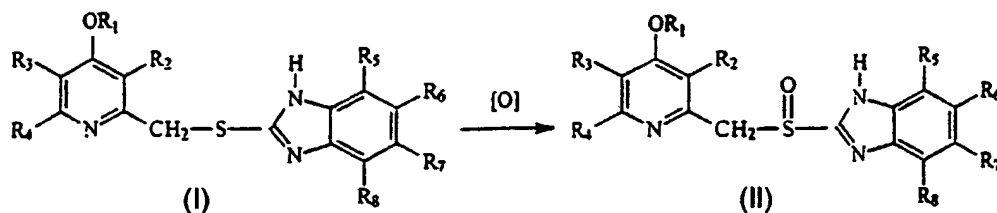
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD FOR OXIDIZING A THIOETHER GROUP INTO A SULFOXIDE GROUP

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE OXIDACION DE UN GRUPO TIOETER A SULFOXIDO



(57) Abstract: The invention concerns a method for oxidizing a thioether group into a sulfoxide group using aqueous sodium percarbonate in the presence of a molybdenum salt as catalyst. The method can be used to oxidize the thioether group of a compound (I), wherein R_1 represents C_1-C_6 alkyl, halogenated C_1-C_6 alkyl or $-(CH_2)_n-OR_9$, wherein n is a whole number from 1 to 6 and R_9 represents H or C_1-C_6 alkyl; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 and R_8 , independently represent H, C_1-C_6 alkyl, or C_1-C_6 alkoxy and R_7 represents H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy or fluorinated C_1-C_6 alkoxy in order to obtain derivative sulfinyl (II).

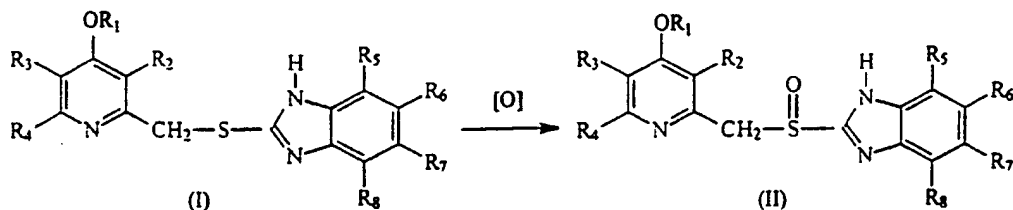
(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido, con percarbonato sódico acuoso en presencia de una sal de molibdeno como catalizador. El procedimiento es aplicable para oxidar el grupo tioéter de un compuesto (I), donde R_1 es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 halogenado, o $-(CH_2)_n-OR_9$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 y R_9 es H o alquilo C_1-C_6 ; R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_8 , independientemente entre sí, representan H, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ; y R_7 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 fluorado, para obtener el derivado sulfinilo (II).

WO 01/68594 A1

PROCEDIMIENTO DE OXIDACIÓN DE UN GRUPO TIOÉTER A SULFÓXIDO

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido. Más concretamente, se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter de un compuesto de fórmula (I) a un grupo sulfóxido, para obtener el derivado sulfinilo de fórmula (II). En dichas fórmulas (I) y (II) R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_8 , independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R_7 representa hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono; y R_1 representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo $-(CH_2)_n-OR_9$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R_9 representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El desarrollo de los procedimientos de síntesis de compuestos de fórmula (II), en particular los dirigidos a obtener compuestos con actividad terapéutica importante

tales como el lansoprazol, 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, el omeprazol, 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol, el rabeprazol, 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, y el pantoprazol, 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, conocidos como agentes inhibidores de la secreción gástrica, y que se administran a mamíferos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como la gastritis, úlcera gástrica y duodenal, ha sido el objeto de muchas patentes, sin que hasta el momento se hayan resuelto algunos problemas importantes relacionados con dichos procedimientos.

De este modo se conocen en el estado de la técnica varios procesos sintéticos de estos 2-(2-piridinilmetilsulfinil) bencimidazoles de fórmula (II) que implican básicamente la síntesis del tioéter precursor y la subsiguiente oxidación del mismo a un grupo sulfinilo. Se han descrito diversos procedimientos de síntesis de lansoprazol y productos análogos, tales como el de la patente EP-174726 que describe un procedimiento de oxidación de sulfuro con uno de los ácidos m-cloroperbenzoico, peracético, trifluoroperacético o permálico, bromito sódico o hipoclorito sódico, o peróxido de hidrógeno.

En la solicitud de patente WO98/09962 se describe un método de preparación del omeprazol por oxidación de su precursor tioéter con un ácido peroxiacético en un medio bifásico de agua y un disolvente orgánico clorado. Asimismo, en la solicitud de patente WO99/25711, también se describe un proceso de preparación del omeprazol, en el cual la oxidación del precursor tioéter se realiza con hidroperóxido de cumeno o hidroperóxido de t-butilo en presencia de un complejo de titanio.

EP-302720 describe un procedimiento en el que la oxidación del grupo tioéter de compuestos 2-(2-piridinilmetiltio) bencimidazoles se realiza con peróxido de hidrógeno y como catalizador se usa pentóxido de vanadio, metavanadato sódico, metavanadato amónico o acetilacetato de vanadio (IV).

WO98/40378 describe un procedimiento en el que la oxidación del grupo tioéter de compuestos 2-(2-piridinilmetiltio) bencimidazoles se realiza con compuestos de tipo peroxi como perácidos, alquilhidroperóxidos, benzoilperóxidos, peróxido de hidrógeno, metaperiodatos y perboratos de tetraalquilamonio etc., y como catalizador se usan compuestos de vanadio.

La solicitud de patente WO99/02521 describe un método de oxidación del tioéter a sulfóxido basado en el uso de una sal de peroxoborato en presencia de un ácido anhídrido o un catalizador metálico, o con una N-halosuccinimida, 1,3-dihalo-5,5-dimetilhidantoína o una sal del ácido dicloroisocianúrico en presencia de una base.

La patente ES-2105953 describe unas condiciones para la oxidación del tioéter a sulfóxido basadas en el uso de peróxido de hidrógeno en medio de bicarbonato sódico y catalizada por ácido fosfotúngstico $H_3(P(W_3O_{10})_4) \cdot xH_2O$.

La patente ES-2060541 describe un procedimiento de oxidación del sulfuro a sulfóxido con peroximonosulfato potásico, con o sin presencia de una cetona, o con peróxido de hidrógeno, en presencia de catalizadores de acetilacetato de Mo y de V.

Otra patente que describe la oxidación del sulfuro a sulfóxido con hidroperóxido de t-butilo catalizada por vanadio es la ES-2063705, en este caso para la síntesis de lansoprazol.

La patente US-5374730 describe una etapa de oxidación del sulfuro a sulfóxido con peróxido de hidrógeno y catalizada por acetilacetato de vanadio.

La patente ES-2036948 describe un procedimiento de síntesis de lansoprazol, en el que la última etapa consiste en la oxidación del tioéter precursor del lansoprazol a sulfóxido, con ácido m-cloroperbenzoico o monoperoxifitalato de magnesio en presencia de una sal de amonio cuaternario, o peróxido de hidrógeno, con catalizador de W o molibdeno.

Del estado de la técnica se desprende que el procedimiento más desarrollado y frecuentemente usado para la oxidación es el que usa catalizadores de vanadio. De estos procedimientos descritos, el más eficaz es el que utiliza peróxido de hidrógeno y catalizador de vanadio; y el que utiliza monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) tal como se describe en la patente EP-533264. A pesar de todo, existen inconvenientes no superados con estos procedimientos como el hecho de que los compuestos de vanadio son relativamente tóxicos y que el MMPP es poco asequible industrialmente, además de que genera ácido ftálico como subproducto de reacción. Finalmente, a estos inconvenientes se suma el hecho de que en ambos casos se generan sulfona y N-óxido como impurezas debido a la sobreoxidación. La producción de estas impurezas eleva obviamente los costes del procedimiento de obtención de cualquiera de estos productos.

El procedimiento descrito para la oxidación del tioéter precursor del lansoprazol consistente en utilizar agua oxigenada y catalizadores de molibdeno tampoco da buenos resultados, pues tiene el inconveniente de que se forma también en este caso una cantidad importante de sulfona y algo de N-óxido como productos secundarios no deseados.

Por lo tanto existe la necesidad de desarrollar un procedimiento mejorado para la oxidación de estos tioéteres a sulfóxido, y, en particular, aplicable a la síntesis de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol, o precursores de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento para la oxidación de un grupo tioéter a un grupo sulfóxido, y en particular a la oxidación de un grupo tioéter de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente a un derivado sulfinilo de fórmula (II).

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno. Análogamente, el término "grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono" significa un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono que contiene uno o más átomos de flúor en sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo, 2,2,2-trifluoroetoxi o difluorometoxi.

El procedimiento consiste en la oxidación del tioéter con percarbonato sódico en presencia de una sal de molibdeno como catalizador, que preferentemente es molibdato amónico. Este nuevo procedimiento ha demostrado ser más eficaz que los diversos procedimientos descritos en la técnica. Además, el percarbonato sódico destaca por ser un agente oxidante fácil de manipular, relativamente estable y de fácil almacenamiento.

El procedimiento de la presente invención presenta una serie de ventajas sobre los procedimientos anteriores como son las siguientes:

- los reactivos utilizados son comercialmente asequibles,
- los catalizadores de molibdeno son menos tóxicos que los de vanadio,
- el pH de la mezcla de reacción, al ser ligeramente básico es adecuado para la estabilidad de compuestos como

el lansoprazol en disolución,

- la formación de N-óxido como impureza no se detecta o se detecta a niveles despreciables,

- el porcentaje de sulfona formada es reducido,

5 - el producto oxidado puede aislarse por precipitación en el medio de reacción,

- se puede realizar una purificación primera de la muestra realizando una precipitación fraccionada a pH controlado.

10 Por otra parte, se ha probado llevar a cabo la oxidación con catalizadores de vanadio, pero los resultados obtenidos no han sido satisfactorios.

15 En una realización preferente del procedimiento de la invención, la oxidación se realiza con una relación molar de percarbonato de sodio en relación al tioéter de fórmula (I) comprendida entre 0,5 y 1,4, más preferentemente entre 0,6 y 1,2.

20 La cantidad de catalizador (sal de molibdeno) utilizada preferentemente está comprendida entre 0,3% y 7%, más preferentemente entre 0,5% y 5%, en peso, con respecto al tioéter de fórmula (I).

El disolvente utilizado para la reacción de oxidación es un alcohol de bajo peso molecular, preferentemente metanol.

25 La temperatura de reacción está comprendida entre -10°C y 25°C, preferentemente entre -5°C y 20°C.

Entre los compuestos de fórmula (II) se encuentran el lansoprazol, el omeprazol, el rabeprazol, el pantoprazol y el
30 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, los cuales pueden obtenerse a partir de los tioéteres precursores correspondientes por oxidación del grupo tioéter a sulfóxido según el procedimiento proporcionado por esta invención. En una realización particular, dichos compuestos
35 de fórmula (II) se obtienen por oxidación del grupo tioéter

presente en los tioéteres precursores de fórmula (I) correspondientes, a sulfóxido, en metanol (disolvente), con percarbonato sódico, en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, en presencia de molibdato amónico (catalizador), con una proporción de molibdato amónico respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto a dicho tioéter, y a una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

El 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil] sulfinil]-1H-bencimidazol puede utilizarse como material para sintetizar rabeprazol mediante la transformación del grupo hidroxilo en un grupo metoxi.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

Obtención de lansoprazol

Se disuelven 10 g de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 50 ml de metanol y se añaden 0,3 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C, se adiciona poco a poco 3,35 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 15 horas. Finalizada la reacción, se añaden 250 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla a 10 con ácido acético al 10%. Se mantiene en agitación durante 1 hora y se filtra el sólido obtenido, que se lava con agua y se seca en estufa de vacío a 40°C. Se obtienen 9,4 g de lansoprazol (rendimiento: 90%).

EJEMPLO 2

Obtención de omeprazol

Se disuelven 30 g de 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-

piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol en 150 ml de metanol y se añaden 0,9 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C y se adicionan lentamente 11,7 g de percarbonato sódico. Se mantiene a aquella temperatura durante 15 horas, tras las cuales se añaden lentamente 450 ml de agua y se ajusta el pH a 8,6 con ácido acético al 10%. El sólido formado se filtra, y se lava con agua y acetona. Después de secar en estufa de vacío a 30/35°C se obtienen 25,4 g de omeprazol (rendimiento: 81%).

EJEMPLO 3

Obtención de rabeprazol

Se disuelven 2,3 g de 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 50 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 100 ml de agua. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de rabeprazol (rendimiento: 81%).

EJEMPLO 4

Obtención de pantoprazol

Se disuelven 310 mg de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol en 1,5 ml de metanol y se añaden 12 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,11 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 4 h. Finalizada la reacción, se añaden 3 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la

mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 5 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica, que se lava con 10 ml de agua. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 274 mg de pantoprazol (rendimiento: 88%).

EJEMPLO 5

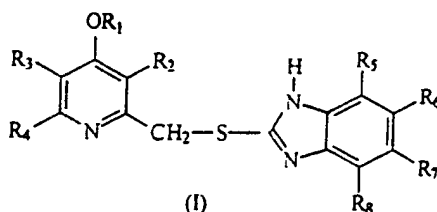
Obtención de 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol

Se disuelven 2,2 g de 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol en 11,5 ml de metanol y se añaden 90 mg de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 5°C, se adicionan 0,87 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 6 h. Finalizada la reacción, se añaden 22 ml de agua, se calienta a 20°C y se ajusta el pH de la mezcla a 7,5 con ácido acético. Se extrae la mezcla con 150 ml de diclorometano y se separa la fase orgánica. Se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 2,0 g de 2-[[[4-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (rendimiento: 86%).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de oxidación de un grupo tioéter a sulfóxido caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter se realiza con percarbonato sódico y un catalizador que consiste en una sal de molibdeno.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto que se oxida es un 2-(2-piridinilmetil-tio)bencimidazol de fórmula (I)



en donde

R₁ representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo halogenado de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo $-(CH_2)_n-OR_9$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, ambos inclusive, y R₉ representa hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₈, independientemente entre sí, representan hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; y

R₇ representa hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la sal de molibdeno es molibdato amónico.

5 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la proporción de la sal de molibdeno está comprendida entre 0,3% y 7% en peso respecto al tioéter.

10 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la proporción de la sal de molibdeno está comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter.

15 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación molar de percarbonato sódico frente a tioéter está comprendida entre 0,5 y 1,4.

20 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la relación molar de percarbonato sódico frente a tioéter está comprendida entre 0,6 y 1,2.

25 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre -10°C y 25°C.

30 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida entre -5°C y 20°C.

 10. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente es un alcohol de bajo peso molecular.

35 11. Procedimiento según la reivindicación 10,

caracterizado porque el alcohol de bajo peso molecular es metanol.

12. Procedimiento de preparación del lansoprazol
5 caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

13. Procedimiento de preparación del lansoprazol según
10 la reivindicación 12, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil] metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato
15 sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción entre -5°C y 20°C.

14. Procedimiento de preparación del omeprazol
20 caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15. Procedimiento de preparación del omeprazol según
25 la reivindicación 14, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridinil)metil]sulfinil]-5-metoxi-1H-bencimidazol a
30 sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al
35 tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

16. Procedimiento de preparación del rabeprazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

5

17. Procedimiento de preparación del rabeprazol según la reivindicación 16, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

10

15

18. Procedimiento de preparación del pantoprazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

20

19. Procedimiento de preparación del pantoprazol según la reivindicación 18, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 5-difluorometoxi-2-[[[3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

25

30

20. Procedimiento de preparación del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxipropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol caracterizado porque la última etapa de la síntesis se realiza por oxidación del tioéter precursor

35

según el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

21. Procedimiento de preparación del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxiopropoxi)-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-

bencimidazol según la reivindicación 20, caracterizado porque la oxidación del grupo tioéter del 2-[[[3-metil-4-(3-hidroxiopropoxi)-2-piridinil]metil]tio]-1H-bencimidazol

a sulfóxido se realiza en metanol como disolvente, utilizando percarbonato sódico en una relación molar respecto al tioéter de partida comprendida entre 0,6 y 1,2, y molibdato amónico como catalizador, con una proporción de molibdato amónico comprendida entre 0,5% y 5% en peso respecto al tioéter, y una temperatura de reacción comprendida entre -5°C y 20°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ES 01/00088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 C07C 315/02, C07D 401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC7 C07C, C07D, A61K

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y X	ES-2036948-A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACION, S.L.) 01.06.1993, page 12, lines 37-42, page 14, lines 56-59, page 15, lines 5-12, revendications 33,34, example 17.	1-21 12,13
Y X	ES-2026761-A (CENTRO GENEIS PARA LA INVESTIGACION, S.L.) 01 May 1992 (01.05.92), page 22, lines 17-21, revendications 50 and 51, examples 32 and 33	1-21 14,15
P,Y	EP-997461-A (EISAI CO., LTD.) 03 May 2000, revendications 1-6, 11-13	1-21
Y A	M.Madecalaire, "Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers" Tertahedron, 1986, Vol. 42, N° 20, pages 5459-5495. Apartados 2.1 and 2.3	1 3-11
Y A	J.Muyart, "Sodium perborate and sodium percarbonate in organic synthesis". Synthesis, 1995, Vol. 11, pages 1325-1347	1 3-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 June 2001 (20.06.2001)

Date of mailing of the international search report
05 July 2001 (05.07.2001)

Name and mailing address of the ISA/ ES

S.P.T.O.

Authorized officer

E.DAVILA MURO

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/ES 01/00088

C. (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A. McKillop, W.R. Sanderson, "Sodium oerborate and sodium percarbonate: Cheap, safe and versatile oxidising agents for organic synthesis". Tetrahedron, 1995, Vol. 51, No 22, pages 6145-6166.	1, 3-11
A	ES-2060541-A (LABORATORIOS VINAS, S.A.) 16 November 1994, page 5, lines 26-39, 55-62, page 6, lines 1-5	2,12-21
A	CA-2254597-A (BAYER CORP.) 12 June 1999 (12.06.99) Page 2, lines 15-27, revendications 10-12	1,6-11
A	Maignien, S.Ait-Mohand, J. Muyart, "A practical Molybdenum-catalyzed oxidation of alcohols by sodium percarbonate". Synlett, 1996, Vol. 5,	1,3-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No
PCT/ES 01/00088

Patent document Cited in search report	Publication Date	Patent family Member (s)	Publication date
ES 2036948 A	01.09.1994	SI 9200336 A ES 2058027 A HR 921309 A ES 2066701 A,B ES 2067407 A,B ES 2105953 A,B	30.06.1993 16.10.1994 28.02.1995 01.03.1995 16.03.1995 16.10.1997
ES 2026761A	01.05.1992	EP 484265 A	06.05.1992
EP 997461 A	03.05.2000	WO 9902521 A JP 11071371 A JP 11171884 A JP 2000016992 A CN 1267295 T	21.01.1999 16.03.1999 29.06.1999 18.01.2000 20.09.2000
EP 2060541 A	16.11.1994	NONE	01.10.1999
CA 2254597 A	12.06.1999	MX 9810188 A	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n° PCT/ES 01/00088

<p>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD</p> <p>CIP⁷ C07C 315/02, C07D 401/12</p> <p>De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.</p>																				
<p>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</p> <p>Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)</p> <p>CIP⁷ C07C, C07D, A61K</p> <p>Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda</p>																				
<p>Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)</p> <p>EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS</p>																				
<p>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría*</th> <th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th>Relevante para las reivindicaciones n°</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y X</td> <td>ES-2036948-A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.06.1993, página 12, líneas 37-42; página 14, líneas 56-59; página 15, líneas 5-12; reivindicaciones 33,34, ejemplo 17.</td> <td>1-21 12,13</td> </tr> <tr> <td>Y X</td> <td>ES-2026761-A (CENTRO GÉNESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.05.1992, página 22, líneas 17-21; reivindicaciones 50 y 51, ejemplos 32 y 33</td> <td>1-21 14,15</td> </tr> <tr> <td>P,Y</td> <td>EP-997461-A (EISAI CO., LTD.) 03.05.2000, reivindicaciones 1-6, 11-13</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td>M. Madesclaire, "Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers". Tetrahedron, 1986, Vol. 42, N° 20, páginas 5459-5495. Apartados 2.1 y 2.3</td> <td>1 3-11</td> </tr> <tr> <td>Y A</td> <td>J. Muzart, "Sodium perborate and sodium percarbonate in organic synthesis". Synthesis, 1995, Vol. 11, páginas 1325-1347</td> <td>1 3-11</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°	Y X	ES-2036948-A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.06.1993, página 12, líneas 37-42; página 14, líneas 56-59; página 15, líneas 5-12; reivindicaciones 33,34, ejemplo 17.	1-21 12,13	Y X	ES-2026761-A (CENTRO GÉNESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.05.1992, página 22, líneas 17-21; reivindicaciones 50 y 51, ejemplos 32 y 33	1-21 14,15	P,Y	EP-997461-A (EISAI CO., LTD.) 03.05.2000, reivindicaciones 1-6, 11-13	1-21	Y A	M. Madesclaire, "Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers". Tetrahedron, 1986, Vol. 42, N° 20, páginas 5459-5495. Apartados 2.1 y 2.3	1 3-11	Y A	J. Muzart, "Sodium perborate and sodium percarbonate in organic synthesis". Synthesis, 1995, Vol. 11, páginas 1325-1347	1 3-11
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°																		
Y X	ES-2036948-A (CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.06.1993, página 12, líneas 37-42; página 14, líneas 56-59; página 15, líneas 5-12; reivindicaciones 33,34, ejemplo 17.	1-21 12,13																		
Y X	ES-2026761-A (CENTRO GÉNESIS PARA LA INVESTIGACIÓN, S.L.) 01.05.1992, página 22, líneas 17-21; reivindicaciones 50 y 51, ejemplos 32 y 33	1-21 14,15																		
P,Y	EP-997461-A (EISAI CO., LTD.) 03.05.2000, reivindicaciones 1-6, 11-13	1-21																		
Y A	M. Madesclaire, "Synthesis of sulfoxides by oxidation of thioethers". Tetrahedron, 1986, Vol. 42, N° 20, páginas 5459-5495. Apartados 2.1 y 2.3	1 3-11																		
Y A	J. Muzart, "Sodium perborate and sodium percarbonate in organic synthesis". Synthesis, 1995, Vol. 11, páginas 1325-1347	1 3-11																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo</p>																				
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>"I" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p> </td> </tr> </table>			<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"I" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>																
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"I" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>																			
<p>Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 28 junio 2001 (20.06.01)</p>		<p>Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional</p> <p>05 JUL 2001 05. 07. 01</p>																		
<p>Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.</p> <p>C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.</p> <p>n° de fax +34 91 3495304</p>		<p>Funcionario autorizado E. DÁVILA MURO</p> <p>n° de teléfono + 34 91 349 55 45</p>																		

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional nº

PCT/ES 01/00088

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	A. McKillop, W. R. Sanderson, "Sodium perborate and sodium percarbonate: Cheap, safe and versatile oxidising agents for organic synthesis". Tetrahedron, 1995, Vol. 51, Nº 22, páginas 6145-6166. apartados 2.2 y 3.1	1, 3-11
A	ES-2060541-A (LABORATORIOS VIÑAS, S.A.) 16.11.1994, página 5, líneas 26-39, 55-62; página 6, líneas 1-5	2,12-21
A	CA-2254597-A (BAYER CORP.) 12.06.1999 página 2, líneas 15-27; reivindicaciones 10-12	1,6-11
A	Maignien, S. Ait-Mohand, J. Muzart, "A practical Molybdenum-catalyzed oxidation of alcohols by sodium percarbonate". Synlett, 1996, Vol. 5, páginas 439-440	1,3-11

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 010/0088

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
ES 2036948 A	01.09.1994	SI 9200336 A	30.06.1993
		ES 2058027 A	16.10.1994
		HR 921309 A	28.02.1995
		ES 2066701 A,B	01.03.1995
		ES 2067407 A, B	16.03.1995
		ES 2105953 A, B	16.10.1997
ES 2026761 A	01.05.1992	EP 484265 A	06.05.1992
EP 997461 A	03.05.2000	WO 9902521 A	21.01.1999
		JP 11071371 A	16.03.1999
		JP 11171884 A	29.06.1999
		JP 2000016992 A	18.01.2000
		CN 1267295 T	20.09.2000
ES 2060541 A	16.11.1994	NINGUNO	01.10.1999
CA 2254597 A	12.06.1999	MX 9810188 A	